

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje 25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 27,43 mg laktozės monohidrato.

Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 69,21 mg laktozės monohidrato.

Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 103,82 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
Baltos arba gelsvos apvalios abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižyta „T 25“.

Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Baltos arba gelsvos apvalios abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižyta „T 100“.

Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
Baltos arba gelsvos apvalios abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižyta „T 150“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Tarceva vartojamas pirmos eilės gydymui pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems nustatytos EGFR aktyvinančios mutacijos.

Tarceva taip pat skirtas palaikomojo gydymo keitimui pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu EGFR aktyvuojančiųjų mutacijų turinčiu NSLPV, kurių liga po pirmaeilės chemoterapijos yra stabili.

Tarceva taip pat skirtas lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam NSLPV gydyti po bent vieno ankstesnio nesėkmingo chemoterapijos kurso. Pacientams su navikais be EGFR aktyvinančios mutacijos Tarceva vartotinas tada, kai kitos gydymo galimybės laikomos netinkamomis.

Skiriant Tarceva reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su ilgesniu išgyvenimu.

Gydant pacientus, kurių navikuose imunohistocheminiu būdu nustatoma Epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor* – EGFR-IHC) ekspresija nepasireiškė, palankaus poveikio išgyvenimui ar kitokio kliniškai reikšmingo poveikio nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

Kasos vėžys

Tarceva kartu su gemcitabinu vartojamas metastazavusiam kasos vėžiui gydyti.

Skiriant Tarceva, reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su ilgesniu išgyvenimu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Gydant pacientus, sergančius vietoje progresavusia liga, jokio teigiamo poveikio išgyvenimui nenustatyta.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tarceva turi kontroliuoti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Nesmulkiąsteliniu plaučių vėžiu sergantys pacientai

Remiantis patvirtintomis indikacijomis reikia tyrimais nustatyti EGFR mutaciją (žr. 4.1 skyrių).

Rekomenduojamoji Tarceva paros dozė yra 150 mg, geriama bent valanda prieš valgį arba dvi valandos po valgio.

Kasos vėžiu sergantys pacientai

Rekomenduojamoji Tarceva paros dozė yra 100 mg, geriama bent valanda prieš valgį arba dvi valandos po valgio kartu su gemcitabinu (žr. indikacijas gydyti kasos vėžį gemcitabino preparato charakteristikų santraukoje). Jeigu per pirmąsias 4 – 8 gydymo savaites lignonio neišberia, reikia iš naujo spręsti apie tolesnį gydymą Tarceva (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu reikia keisti dozę, ją reikėtų mažinti laipsniškai po 50 mg (žr. 4.4 skyrių).

Gaminamos 25 mg, 100 mg ir 150 mg Tarceva tabletės.

Dozę gali reikėti mažinti kartu vartojant CYP3A4 substratus ir modulatorius (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Erlotinibas išsiskiria iš organizmo vykstant jo metabolizmui kepenyse ir ekskrecijai su tulžimi. Nors lignonų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi (*Child-Pugh* 7–9 laipsnio), ekspozicija erlotinibui panaši, kaip ir esant pakankamai kepenų funkcijai, skirti Tarceva lignonams, kurių kepenų veikla sutrikusi, reikia atsargiai. Jei pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, reikia spręsti, ar sumažinti Tarceva dozę, ar nutraukti gydymą. Lignonų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi (AST/SGOT ir ALT/SGPT >5 x VNR), gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Vartoti Tarceva, kai kepenų veikla labai sutrikusi, nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Lignonų, kurių inkstų veikla sutrikusi (kreatinino koncentracija serume > 1,5 karto didesnė už normalią), gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Atsižvelgiant į farmakokinetikos duomenis, lignonams, kurių inkstų veikla truputį ar vidutiniškai sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Lignonams, kurių inkstų veikla labai sutrikusi, vartoti Tarceva nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Erlotinibo saugumas ir veiksmingumas patvirtintoms indikacijoms jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams nenustatytas. Gydyti Tarceva vaikus nerekomenduojama.

Rūkantys asmenys

Nustatyta, kad cigarečių rūkymas sumažina ekspoziciją erlotinibui 50–60 %. Didžiausia toleruojama Tarceva dozė cigaretes rūkantiems NSLPV sergantiems pacientams buvo 300 mg. Ligoniams, kurie toliau rūkė cigaretes, 300 mg dozės geresnio veiksmingumo taikant antros eilės gydymą po nesėkmingos chemoterapijos, lyginant su rekomenduojama 150 mg doze, nenustatyta. 300 mg ir 150 mg dozių vartojimo saugumo duomenys buvo panašūs, tačiau didesnėmis dozėmis erlotinibą vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė išbėrimas, intersticinė plaučių liga ar viduriavimas. Rūkantiems asmenims reikia patarti mesti rūkyti (žr. 4.4, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas erlotinibui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

EGFR mutacijų būklės įvertinimas

Svarstant ar skirti Tarceva pirmos eilės ar palaikomajam lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV gydymui yra svarbu nustatyti paciento EGFR mutacijų būklę.

Remiantis vietine medicinos praktika, norint nustatyti EGFR mutacijų būklę turi būti atliekamas patvirtintas, išsamus, patikimas ir jautrus tyrimas, aiškiai pradžiai nustatyti, kurio naudingumas yra įrodytas, naudojant arba iš audinio bandinio išgautą naviko DNR, arba iš kraujo (plazmos) mėginio išgautą laisvai cirkuliuojančią DNR (cfDNR).

Jeigu iš plazmos išgautos cfDNR aktyvuojančiųjų mutacijų tyrimo rezultatas yra neigiamas, kai įmanoma, dėl galimai klaidingai neigiamo kraujo plazmos tyrimo rezultato reikia atlikti audinio tyrimą.

Rūkantys asmenys

Rūkantiems ligoniams reikia patarti mesti rūkyti, nes rūkančių asmenų plazmoje erlotinibo koncentracija būna sumažėjusi, palyginti su nerūkančiais sveikais asmenimis. Sumažėjimo laipsnis, atrodo, yra kliniškai reikšmingas (žr. 4.2, 4.5, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Intersticinė plaučių liga

Gydant Tarceva ligonius, sergančius nesmulkiaūsteliu plaučių vėžiu (NSLPV), kasos vėžiu arba kitais išplitusiais standžiaisiais navikais, nedažnai pasitaiko į intersticinę plaučių ligą (IPL) panašių atvejų, nuo kurių kartais ligoniai miršta. Atliekant pagrindinį NSLPV tyrimą BR.21, į IPL panašios ligos atvejų dažnumas (0,8 %) buvo toks pat tiek gydant placebo, tiek Tarceva. Randomizuotų kontroliuotų klinikinių NSLPV tyrimų metaanalizėje (dėl kontrolės grupių nebuvimo neįtraukus I fazės ir vienos gydymo grupės II fazės tyrimų) į IPL panašių reiškinių dažnis Tarceva gydytiems pacientams buvo 0,9 %, lyginant su 0,4 % kontrolės grupės pacientų. Tiriant kasos vėžio gydymą Tarceva ir gemcitabino deriniu, panašios į IPL ligos dažnumas Tarceva ir gemcitabino grupėje buvo 2,5 %, o gydytų placebo ir gemcitabinu grupėje – 0,4 %. Ligoniams, kuriems įtariama į IPL panaši liga, buvo diagnozuojamas pneumonitas, spindulinis pneumonitas, padidėjusio jautrumo pneumonitas, intersticinė pneumonija, intersticinė plaučių liga, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių fibrozė, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS), alveolitas ir plaučių infiltracija. Simptomai prasidėjo nuo kelių dienų iki kelių mėnesių nuo gydymo Tarceva pradžios. Dažnai tai buvo susiję su trikdančiais būklę arba skatinančiais ligos pasireiškimą veiksniais, pavyzdžiui, vienalaikė arba ankstesnė chemoterapija, ankstesnė radioterapija, esama parenchimine plaučių liga, metastazine plaučių liga arba plaučių infekcija. Japonijoje atliktų tyrimų metu IPL buvo stebėta dažniau (maždaug 5 % pacientų, mirtingumo dažnis - 1,5 %).

Pasireiškus naujiems ūmiams ir (arba) progresuojantiems neaiškios kilmės plaučių ligos simptomams, pavyzdžiui, dusuliui, kosuliui ir karščiavimui, reikia liautis gydyti Tarceva, kol bus atliekami diagnostiniai tyrimai. Ligonius, gydomus vienu metu erlotinibu ir gemcitabinu, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia į IPL panašus toksinis poveikis. Diagnozavus IPL, Tarceva vartojimą būtina nutraukti ir imtis reikiamų gydymo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

Viduriavimas, dehidracija, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir inkstų nepakankamumas

Apie 50 % Tarceva gydomų ligonių pradeda viduriuoti (įskaitant pasireiškusius labai retus mirtį lėmusius atvejus). Vidutinio sunkumo arba sunkų viduriavimą reikia gydyti, pvz., loperamidu. Kartais būtina sumažinti Tarceva dozę. Atliekant klinikinius tyrimus dozė buvo mažinama po 50 mg. Dozės mažinimas po 25 mg netirtas. Jeigu viduriavimas sunkus arba nesiliauja, ligonį pykina, jis netenka apetito, vemia ir pasireiškia dehidracija, gydymą Tarceva reikia nutraukti ir imtis reikiamų priemonių dehidracijai gydyti (žr. 4.8 skyrių). Gauta retų pranešimų apie hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą (kartais mirtiną). Kai kuriais atvejais tai įvyko nuo sunkios dehidracijos dėl viduriavimo, vėmimo ir (arba) anoreksijos, o kitų būklę sutrikdė kartu taikoma chemoterapija. Jei viduriavimas sunkesnis arba nesiliauja, arba sukelia dehidraciją, ypač ligoniams, kuriems yra sunkinančių rizikos veiksnių (ypač gydymas chemoterapija ar kitais vaistais, kiti simptomai ar ligos arba kitos predisponuojančios būklės, įskaitant vyresnį amžių), gydymą Tarceva būtina nutraukti ir imtis reikiamų priemonių ligoniui intensyviai rehidruoti intraveniniu būdu. Be to, ligoniams, kuriems yra dehidracijos pavojus, reikia reguliariai tikrinti inkstų funkciją ir elektrolitų (įskaitant kalį) koncentraciją serume.

Hepatitis, kepenų nepakankamumas

Gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą (kartais mirtiną) vartojant Tarceva. Sunkinantys veiksniai buvo esama kepenų liga arba gydymas hepatotoksinais vaistais. Tokiais atvejais reikia periodiškai tikrinti kepenų funkciją. Jei kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, gydymą Tarceva reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių). Tarceva skirti pacientams, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, nerekomenduojama.

Virškinimo trakto perforacija

Pacientams, vartojantiems Tarceva, yra didesnė nedažnai pasitaikančios virškinimo trakto perforacijos (įskaitant keletą mirtį lėmusių atvejų) rizika. Didesnė perforacijos rizika yra pacientams, kurie kartu vartoja angiogenezę slopinančius vaistinius preparatus, kortikosteroidus, NVNU ir (arba) kuriems taikoma taksanais paremta chemoterapija, arba pacientams, kuriems anksčiau buvo pepsinis išopėjimas arba divertikulo liga. Pacientams, kuriems formuojasi virškinimo trakto perforacija, gydymą Tarceva reikia visai nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Pūsliniai ir eksfoliaciniai odos pažeidimai

Buvo gauta pranešimų apie buliozinius, pūslineus ir eksfoliacinius odos pažeidimus, įskaitant labai retus atvejus, kurie vertė galvoti apie Stivenso-Džonsono sindromą/toksinę epidermio nekrolizę, dėl kurių kai kuriais atvejais pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda sunkių buliozinių, pūslių arba eksfoliacinių odos pažeidimų, gydymas Tarceva turi būti laikinai arba visai nutraukiamas. Pūslių ir eksfoliacinių odos sutrikimų turinčius pacientus reikia ištirti dėl odos infekcijos bei gydyti laikantis vietinių gydymo gairių.

Akių sutrikimai

Pacientus, kuriems pasireiškia keratitą galinčių rodyti požymių ar simptomų, pavyzdžiui, ūminis ar pasunkėję akies uždegimas, ašarojimas, padidėjęs jautrumas šviesai, neryškus matymas, akies skausmas ir (arba) akies paraudimas, reikia nedelsiant nukreipti oftalmologo konsultacijai. Jeigu patvirtinama opinio keratito diagnozė, Tarceva vartojimą reikia laikinai ar visam laikui nutraukti. Nustačius keratito diagnozę, reikia atidžiai įvertinti tolesnio gydymo naudą ir riziką. Tarceva reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuoti keratitas, opinis keratitas ar ryški akių sausmė. Kontaktinių lęšių nešiojimas taip pat yra keratito ir išopėjimo atsiradimo rizikos veiksnys. Buvo pranešta apie labai retus ragenos perforacijos arba išopėjimo atvejus Tarceva vartojimo metu (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Stiprūs CYP3A4 induktoriai gali sumažinti erlotinibo veiksmingumą, o stiprūs CYP3A4 inhibitoriai padidinti jo toksiškumą. Reikia vengti vartoti erlotinibo kartu su tokio poveikio preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Kitokia vaistų sąveika

Kai pH didesnis už 5, erlotinibo tirpumas sumažėja. Vaistiniai preparatai, keičiantys viršutinės virškinimo trakto dalies pH, pavyzdžiui, protonų siurblio inhibitoriai, H₂ antagonistai ir antacidiniai vaistai, gali keisti erlotinibo tirpumą, taigi ir jo biologinį prieinamumą. Nelabai tikėtina, kad kartu su šiais vaistais vartojamo Tarceva dozės didinimas kompensuotų ekspozicijos sumažėjimą. Reikia vengti erlotinibą vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais. Erlotinibo vartojimo su H₂ antagonistais ir antacidiniais vaistais poveikis nežinomas, tačiau tikriausiai sumažėtų biologinis prieinamumas. Taigi, šių derinių nereikia vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu manoma, kad gydant Tarceva antacidinius vaistus vartoti būtina, juos reikia gerti nemažiau kaip prieš 4 valandas iki kasdieninės Tarceva dozės arba praėjus 2 valandoms po jos.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

Erlotinibas ir kiti CYP substratai

In vitro erlotinibas yra stiprus CYP1A1 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 bei CYP2C8 inhibitorius, taip pat stiprus UGT1A1 vykdomo gliukuronidinimo inhibitorius.

Stiprus CYP1A1 slopinimo fiziologinė svarba nežinoma, nes CYP1A1 ekspresija žmogaus audiniuose labai maža.

Erlotinibą vartojant kartu su ciprofloksacinu, kuris yra vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitorius, ekspozicija erlotinibui [AUC] ryškiai padidėjo – 39 %, o statistiškai reikšmingo C_{max} pokyčio nebuvo. O štai ekspozicijos veikliajam metabolitui rodmenys padidėjo taip: AUC – apie 60 %, C_{max} – 48 %. Šio padidėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta. Erlotinibą derinant su ciprofloksacinu arba stipriais CYP1A2 inhibitoriais (pvz., fluvoksaminu), reikia būti atsargiems. Jeigu atsiranda su erlotinibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų, jo dozę galima sumažinti.

Ankstesnis ar viena laikis gydymas Tarceva nekeičia tipinių CYP3A4 substratų midazolamo ir eritromicino klirensu, tačiau iki 24 % mažina geriamojo midazolamo biologinį prieinamumą. Kito klinikinio tyrimo duomenimis, erlotinibas neveikė kartu vartoto CYP3A4/2C8 substrato paklitakselio farmakokinetikos. Taigi, ryškaus poveikio kitų CYP3A4 substratų klirensui neturėtų būti.

Dėl gliukuronidinimo slopinimo gali pasireikšti sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT1A1 substratai ir šalinami beveik vien šiuo būdu. Ligonijų, kurių organizme UGT1A1 ekspresija maža arba yra genetinis gliukuronidinimo sutrikimas (pvz., Gilbert liga), serume gali padidėti bilirubino koncentracija, todėl juos reikia gydyti atsargiai.

Žmogaus kepenyse erlotinibą metabolizuoja kepenų citochromai, daugiausia CYP3A4, mažiau – CYP1A2. Ne kepenyse CYP3A4 katalizuojama apykaita žarnyne, CYP1A1 katalizuojama apykaita plaučiuose ir CYP1B1 – navikų audiniuose taip pat gali prisidėti prie erlotinibo metabolinio klirensu. Gali pasireikšti erlotinibo sąveika su veikliosiomis medžiagomis, kurias metabolizuoja šie fermentai arba kurios yra šių fermentų inhibitoriai arba induktoriai.

Stiprūs CYP3A4 aktyvumo inhibitoriai mažina erlotinibo apykaitą ir didina jo koncentraciją plazmoje. Atliekant klinikinį tyrimą, kartu su erlotinibu vartojamas ketokonazolas (geriamas po 200 mg dukart per parą 5 dienas), stipriai slopinantis CYP3A4, didino organizmo ekspoziciją erlotinibui (86 % AUC ir 69 % C_{max}). Taigi Tarceva reikia atsargiai vartoti su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, pvz., azolo grupės vaistais nuo grybų (t. y., ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu), proteazės inhibitoriais, eritromicinu arba klaritromicinu. Jeigu reikia, mažinama Tarceva dozė, ypač pasireiškus toksiniam poveikiui.

Stiprūs CYP3A4 aktyvumo induktoriai didina erlotinibo metabolizmą ir labai mažina jo koncentraciją plazmoje. Atliekant klinikinį tyrimą, kartu su erlotinibu vartojamas rifampicinas (geriamas po 600 mg kartą per parą 7 dienas), stiprus CYP3A4 induktorius, 69 % sumažino vidutinę erlotinibo AUC. Pavartojus rifampicino kartu su vienkartinę 450 mg Tarceva doze, vidutinė ekspozicija erlotinibui (AUC) buvo 57,5 %, palyginti su ta, kuri būna po vienkartinės 150 mg Tarceva dozės, negydant rifampicinu. Taigi reikia vengti vartoti Tarceva kartu su CYP3A4 induktoriais. Jei reikia ligonį gydyti Tarceva kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, pavyzdžiui, rifampicinu, reikia pabandyti padidinti dozę iki 300 mg, kartu dažnai tikrinant gydymo saugumą (įskaitant inkstų ir kepenų funkcijos bei elektrolitų koncentracijos serume tyrimą); jei gydymas gerai toleruojamas daugiau kaip 2 savaites, galima bandyti padidinti dozę iki 450 mg ir dažnai tikrinti gydymo saugumą. Organizmo ekspozicija erlotinibui gali sumažėti vartojant ir kitus induktorius, pvz., fenitoiną, karbamazepiną, barbitūratų arba paprastąją jonažolę (*Hypericum perforatum*). Šias veikliąsias medžiagas vartoti su erlotinibu reikia atsargiai. Jei įmanoma, galbūt geriau pasirinkti kitą vaistą, kuris nėra stiprus CYP3A4 induktorius.

Erlotinibas ir kumarinų grupės antikoagulantai

Pranešta apie Tarceva vartojantiems pacientams pasireiškusius vaisto sąveikos su kumarinų grupės antikoaguliantais, įskaitant varfariną, atvejus, dėl kurios didėja Tarptautinio normalizuoto santykio (angl. *International Normalized Ratio* – INR) rodiklis ir pasireiškia kraujavimas, kuris kai kada lėmė mirtį. Ligoniams, vartojantiems kumarinų grupės antikoagulantų, reikia reguliariai tirti protrombino laiką arba INR.

Erlotinibas ir statinai

Tarceva ir statinų derinio vartojimas gali didinti statinų sukeltos miopatijos išsivystymo galimybę, įskaitant retai pasireiškiančius rbdomiolizės atvejus.

Erlotinibas ir rūkymas

Farmakokinetinės sąveikos rūkančių ir nerūkančių sveikų savanorių organizme tyrimo duomenimis, rūkymas labai sumažino AUC_{inf} , C_{max} ir koncentraciją plazmoje po 24 valandų (atitinkamai 2,8, 1,5 ir 9 kartus). Todėl teberūkantiems ligoniams reikia patarti liautis rūkyti kiek galima anksčiau prieš pradėdant gydyti Tarceva, nes priešingu atveju sumažėja vaisto koncentracija plazmoje. Remiantis klinikinio tyrimo CURRENTS duomenimis, 300 mg dozės bet kokios naudos rūkantiems asmenims, lyginant su rekomenduojama 150 mg doze, įrodymų negauta. 300 mg ir 150 mg dozių vartojimo saugumo duomenys buvo panašūs, tačiau didesnėmis dozėmis erlotinibą vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė išbėrimas, intersticinė plaučių liga ar viduriavimas (žr. 4.2, 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Erlotinibas ir P-glikoproteino inhibitoriai

Erlotinibas yra veikliosios medžiagos nešėjo P glikoproteino substratas. Kartu su erlotinibu vartojant Pgp inhibitorius, pvz., ciklosporiną ir verapamilį, gali pakisti erlotinibo pasiskirstymas ir (arba) pasišalinimas. Ar ši sąveika turi įtakos, pvz., toksiniam poveikiui CNS, nenustatyta. Gydyti tokiais deriniais reikia atsargiai.

Erlotinibas ir pH keičiantys vaistiniai preparatai

Kai pH didesnis už 5, erlotinibo tirpumas sumažėja. Vaistiniai preparatai, keičiantys viršutinės virškinimo trakto dalies pH, gali keisti erlotinibo tirpumą, taigi ir jo biologinį prieinumą. Erlotinibo vartojimas kartu su protonų siurblio inhibitoriumi (PSI) omeprazoliu sumažino ekspoziciją erlotinibui (AUC) ir didžiausią jo koncentraciją (C_{max}) atitinkamai 46 % ir 61 %. T_{max} ir pusinės eliminacijos laikas nekito. Tarceva vartojant kartu su 300 mg H₂ receptorių antagonistu ranitidinu, ekspozicija

erlotinibui (AUC) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) sumažėjo atitinkamai 33 % ir 54 %. Kartu su šiais vaistais vartojamo Tarceva dozės didinimas, greičiausiai, nekompensuotų šio ekspozicijos sumažėjimo. Tačiau kai Tarceva buvo skiriamas 2 val. prieš arba 10 val. po ranitidino, vartojamo po 150 mg dukart per parą, ekspozicija erlotinibui (AUC) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) sumažėjo atitinkamai tik 15 % ir 17 %. Antacidinių vaistų poveikis erlotinibo absorbcijai netirtas, tačiau absorbcija gali sutrikti, taigi gali sumažėti jo koncentracija plazmoje. Išvada – reikia vengti vartoti erlotinibą kartu su protonų siurblio inhibitoriais. Jeigu manoma, kad gydant Tarceva antacidinius vaistus vartoti būtina, juos reikia gerti nemažiau kaip prieš 4 valandas iki kasdieninės Tarceva dozės arba praėjus 2 valandoms po jos. Jeigu tikslinga vartoti ranitidiną, vaistus reikia tinkamai išdėstyti, t. y., Tarceva vartoti bent 2 val. prieš arba 10 val. po ranitidino pavartojimo.

Erlotinibas ir gemcitabinas

Atliekant Ib fazės tyrimą gemcitabinas reikšmingai neveikė erlotinibo farmakokinetikos, o erlotinibas reikšmingai neveikė gemcitabino farmakokinetikos.

Erlotinibas ir karboplatina ar paklitakselis

Erlotinibas didina platinos koncentraciją. Atliekant klinikinį tyrimą, erlotinibo vartojimas kartu su karboplatina ir paklitakseliu 10,6 % padidino bendrąjį platinos AUC_{0-48} . Nors šis skirtumas statistiškai reikšmingas, manoma, kad klinikai jis nėra svarbus. Klinikinėje praktikoje gali būti kitų veiksnių, didinančių ekspoziciją karboplatinai, pavyzdžiui, inkstų nepakankamumas. Nei karboplatina, nei paklitakselis erlotinibo koncentracijos reikšmingai neveikė.

Erlotinibas ir kapecitabinas

Erlotinibo koncentraciją gali padidinti kapecitabinas. Kai erlotinibas buvo vartojamas kartu su kapecitabinu, statistiškai reikšmingai padidėjo erlotinibo AUC ir iki patikimumo ribos padidėjo C_{max} , palyginti su šių rodiklių reikšmėmis atliekant kitą tyrimą, kuriame erlotinibas buvo vartojamas vienas. Kapecitabino farmakokinetikos erlotinibas reikšmingai neveikė.

Erlotinibas ir proteosomų inhibitoriai

Tikėtina, kad dėl savo veikimo mechanizmo proteosomų inhibitoriai, įskaitant bortezomibą, gali turėti įtakos EGFR inhibitorių, įskaitant erlotinibą, veikimui. Tokį poveikį pagrindžia nedaug klinikinių ir ikiklinikinių tyrimų metu gautų duomenų, rodančių EGFR degradaciją proteosomose.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pakankamų duomenų apie erlotinibo vartojimą nėščioms moterims nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai teratogeninio poveikio ar palikuonių atsivedimo sutrikimo neparodė. Tačiau negalima atmesti nepageidaujamo vaisto poveikio nėštumui, kadangi su žiurkėmis ir triušiais atlikti tyrimai parodė padidėjusį embrionų ar vaisių mirtingumą (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Vaisingo amžiaus moteris

Tarceva gydomoms vaisingoms moterims patartina vengti nėštumo. Vaisingos moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 2 savaites. Nėščios moteris gydytinos tik jei galima nauda moteriai didesnė už pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar erlotinibo patenka į moters pieną. Tyrimų įvertinančių Tarceva poveikį pieno gamybai ar jo buvimą žindyvės piene, neatlikta. Kadangi jo galimas žalingas poveikis žindomam kūdikiui nėra žinomas, Tarceva gydomoms moterims patartina nežindyti gydymo metu ir dar bent 2 savaites po paskutiniosios dozės.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai vaisingumo sutrikimo neparodė. Tačiau negalima atmesti nepageidaujamo vaisto poveikio vaisingumui, kadangi su gyvūnais atlikti tyrimai parodė poveikį reprodukcijos parametrams (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas, tačiau erlotinibas netrikdo protinės veiklos.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Tarceva saugumo vertinimas yra pagrįstas duomenimis apie daugiau kaip 1500 ligonių, kurie buvo gydyti bent viena 150 mg Tarceva doze (be kitų vaistų) ir su daugiau kaip 300 ligonių, gydytų 100 mg arba 150 mg Tarceva doze kartu su gemcitabinu.

Nepageidujamų reakcijų į vaistą (NRV) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų metu vien Tarceva arba kartu su chemoterapija gydytiems ligoniams, yra apibendrintas pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus (NCI-CTC) 1 lentelėje. Joje išvardintos NRV yra pastebėtos ne mažiau kaip 10 % Tarceva grupės ligonių bei dažniau ($\geq 3\%$) Tarceva gydytiems negu palyginamosios grupės ligoniams. Kitos NRV, įskaitant pastebėtas kituose klinikiniuose tyrimuose, yra apibendrintos 2 lentelėje.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidujamos reakcijos į vaistą (1 lentelė) yra išdėstytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Nepageidujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (kai skiriama Tarceva monoterapija)

EGFR mutacijų turinčių pacientų pirmos eilės gydymas

Atviro, atsitiktinių imčių, III fazės tyrimo ML20650, kuriame dalyvavo 154 pacientai, metu 75 pacientams buvo įvertintas Tarceva saugumas vaistinio preparato skiriant pirmos eilės gydymui NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatytos EGFR aktyvinančios mutacijos; naujų svarbių saugumo duomenų šiems pacientams nepastebėta.

ML20650 tyrimo metu dažniausios Tarceva gydytiems pacientams pasireiškusios nepageidujamos reakcijos buvo išbėrimas ir viduriavimas (bet kokio laipsnio, atitinkamai 80 % ir 57 %), dauguma šių reakcijų buvo I-II sunkumo laipsnio ir suvaldomos be papildomos intervencijos. III laipsnio išbėrimas ir viduriavimas pasireiškė, atitinkamai, 9 % ir 4 % pacientų. IV laipsnio išbėrimo ar viduriavimo nebuvo pastebėta. Tiek dėl išbėrimo, tiek dėl viduriavimo gydymą Tarceva prirėikė nutraukti 1 % pacientų. Keisti dozavimą (vartojimą laikinai nutraukti ar sumažinti dozę) dėl išbėrimo ar viduriavimo reikėjo, atitinkamai, 11 % ir 7 % pacientų.

Palaikomasis gydymas

Kitų dviejų dvigubai aklu, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotų III fazės klinikinių tyrimų BO18192 (SATURN) ir BO25460 (IUNO) metu Tarceva buvo skiriamas palaikomajam gydymui po pirmos eilės chemoterapijos. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 1532 pacientai, sirgę pažengusiu, atkritusiu arba metastazavusiu NSLPV ir jau gydyti pirmos eilės standartine chemoterapija platinos preparatų pagrindu; naujų signalų dėl vaistinio preparato saugumo nebuvo nustatyta.

Dažniausiai pastebėtos NRV, pasireiškusios Tarceva klinikinių tyrimų BO18192 ir BO25460 metu gydytiems pacientams, buvo išbėrimas (BO18192: bet kurio laipsnio 49,2 %, 3-iojo laipsnio 6,0 %; BO25460: bet kurio laipsnio 39,4 %, 3-iojo laipsnio 5,0 %) ir viduriavimas (BO18192: bet kurio laipsnio 20,3 %, 3-iojo laipsnio 1,8 %; BO25460: bet kurio laipsnio 24,2 %, 3-iojo laipsnio 2,5 %). Abiejų tyrimų metu 4-ojo laipsnio išbėrimo ar viduriavimo nepastebėta. Klinikinio tyrimo BO18192 metu gydymą Tarceva dėl išbėrimo ar viduriavimo prirėikė nutraukti, atitinkamai, 1 % ir $< 1\%$ pacientų, tuo tarpu klinikinio tyrimo BO25460 metu dėl išbėrimo ar viduriavimo nė vieno paciento gydymo nutraukti nereikėjo. Keisti dozavimą (vartojimą laikinai nutraukti ar sumažinti dozę) dėl

išbërimo ar viduriavimo reikėjo, atitinkamai, 8,3 % ir 3 % klinikinio tyrimo BO18192 pacientų bei, atitinkamai, 5,6 % ir 2,8 % klinikinio tyrimo BO25460 pacientų.

Antros ir tolesnės eilės gydymas

Atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu atlikto klinikinio tyrimo metu (BR.21, kuriame Tarceva buvo skiriamas kaip antros eilės gydymas) dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo bërimas (75 %) ir viduriavimas (54 %). Dauguma jų buvo 1/2 sunkumo laipsnio ir nesunkiai pagydomos. 3/4 laipsnio bërimas ir viduriavimas atsirado atitinkamai 9 % ir 6 % Tarceva gydytų ligonių; ir dėl vieno, ir dėl kito 1 % ligonių gydymą teko nutraukti. Dėl bërimo ir viduriavimo atitinkamai 6 % ir 1 % ligonių reikėjo sumažinti dozę. Atliekant BR.21 tyrimą bërimas prasidėdavo vidutiniškai po 8 dienų, o viduriavimas – po 12 dienų.

Apibendrinant, bërimas pasireiškia kaip lengvas ar vidutinio sunkumo eriteminis ir papulopustulinis bërimas, kuris gali išryškėti arba pablogėti saulės apšviestose vietose. Pacientams, kurie būna saulėje, galima patarti dėvėti nuo saulės saugančius drabužius ir (arba) naudoti nuo saulės poveikio apsaugančius (pvz., mineralų turinčius) preparatus.

Kasos vėžys (Tarceva vartotas kartu su gemcitabinu)

Pagrindinio klinikinio tyrimo PA.3 metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos gydant kasos vėžiu sergančius ligonius Tarceva po 100 mg kartu su gemcitabinu buvo nuovargis, išbërimas ir viduriavimas. Tarceva ir gemcitabino derinio grupėje tiek 3 ar 4 laipsnio išbërimas, tiek viduriavimas užregistruotas 5 % ligonių. Laik iki bërimo ar viduriavimo pradžios mediana buvo, atitinkamai, 10 ir 15 parų. Dėl išbërimo dozę reikėjo sumažinti 2 % ligonių, tiek pat – ir dėl viduriavimo, o iki 1 % Tarceva ir gemcitabinu gydytų ligonių tyrimą teko nutraukti.

1 lentelė. NRV, nustatytos $\geq 10\%$ klinikinio tyrimo BR.21 metu Tarceva gydytų bei klinikinio tyrimo PA.3 metu Tarceva ir gemcitabino deriniu gydytų pacientų, kurios pasireiškė $\geq 3\%$ dažniau klinikinio tyrimo BR.21 metu Tarceva grupės, lyginant su placebo, bei klinikinio tyrimo PA.3 metu Tarceva ir gemcitabino derinio grupės, lyginant su placebo, pacientų

NCI-CTC laipsniai	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			Dažniausiojo dažnio kategorija
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4	
MedDRA tinkamiausi terminai	%	%	%	%	%	%	
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>							
Infekcijos*	24	4	0	31	3	< 1	Labai dažni
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>							
Anoreksija	52	8	1				Labai dažni
Kūno masės sumažėjimas	-	-	-	39	2	0	Labai dažni
<i>Akių sutrikimai</i>							
Sausasis keratokonjunktyvitas	12	0	0	-	-	-	Labai dažni
Konjunktyvitas	12	<1	0	-	-	-	Labai dažni
<i>Psichikos sutrikimai</i>							
Depresija	-	-	-	19	2	0	Labai dažni
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>							
Neuropatija	-	-	-	13	1	< 1	Labai dažni
Galvos skausmas	-	-	-	15	< 1	0	Labai dažni
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>							
Dusulys	41	17	11	-	-		Labai dažni
Kosulys	33	4	0	16	0	0	Labai dažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>							
Viduriavimas**	54	6	<1	48	5	< 1	Labai dažni
Pykinimas	33	3	0	-	-	-	Labai dažni
Vėmimas	23	2	<1	-	-	-	Labai dažni
Stomatitas	17	<1	0	22	<1	0	Labai dažni
Pilvo skausmas	11	2	<1	-	-	-	Labai dažni
Nevirškinimas	-	-	-	17	< 1	0	Labai dažni
Pilvo pūtimas	-	-	-	13	0	0	Labai dažni
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>							
Išbėrimas***	75	8	<1	69	5	0	Labai dažni
Niežulys	13	<1	0	-	-	-	Labai dažni
Sausa oda	12	0	0	-	-	-	Labai dažni
Nuplikimas	-	-	-	14	0	0	Labai dažni
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>							
Nuovargis	52	14	4	73	14	2	Labai dažni
Karščiavimas	-	-	-	36	3	0	Labai dažni
Sustingimas	-	-	-	12	0	0	Labai dažni

* Sunkios infekcijos (su neutropenija ar be jos) buvo pneumonija, sepsis ir celiulitas.

** Gali sukelti dehidraciją, hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą.

*** Įskaitant akneiforminį dermatitą

- atitinka mažesnę nei slenkstinę procentinę dalį

2 lentelė. NRV santrauka pagal dažnių apibūdinimus

Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)	Labai reti (<1/10 000)
Akių sutrikimai		-Keratitas -Konjunktyvitas ¹	-Blakstienų pokyčiai ²		-Ragenos perforacija -Ragenos opėjimas -uveitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		-Kraujavimas iš nosies	-Intersticinė plaučių liga (IPL) ³		
Virškinimo trakto sutrikimai	- Viduriavimas ⁷	-Kraujavimas iš virškinimo trakto ^{4,7}	-Virškinimo trakto perforacija ⁷		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	-Pakitę kepenų veiklos tyrimų rodikliai ⁵			-Kepenų nepakankamumas ⁶	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	-Alopecija -Odos sausumas ¹ -Paronichija -Folikulitas -Aknė ir akneforminis dermatitas -Odos įtrūkimai	-Hirsutizmas -Antakių pokyčiai -Trapūs, netvirtai nagai -Nesunkios odos reakcijos, pvz., hiperpigmentacija	-Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	-Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė ⁷
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		-Inkstų veiklos nepakankamumas ¹	-Inkstų uždegimas ¹ -Proteinurija ¹		

¹ Pasireiškė atliekant PA.3 klinikinį tyrimą.

² Įskaitant į vidų augančias blakstienas, pernelyg intensyvių blakstienų augimą ir jų storėjimą.

³ Įskaitant mirtį lėmusius atvejus pacientams, vartojusiems Tarceva NSLPV arba kitiems išplitusiems solidiniams navikams gydyti (žr. 4.4 skyrių). Didelis dažnis yra stebėtas Japonijoje atliktų tyrimų pacientams (žr. 4.4 skyrių).

⁴ Pasireiškė atliekant klinikinius tyrimus, kartais tai buvo susiję su vaisto vartojimu kartu su varfarinu arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (žr. 4.5 skyrių).

⁵ Įskaitant alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) ir bilirubino kiekio padidėjimą. PA.3 klinikinio tyrimo metu šių sutrikimų pasireiškė labai dažnai, o BR.21 klinikinio tyrimo metu – dažnai. Jie daugiausia buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo, trumpalaikiai arba susiję su kepenų metastazėmis.

⁶ Įskaitant mirtį lėmusius atvejus. Trikdantys veiksniai buvo ankstesnės kepenų ligos arba kartu vartojami hepatotoksiniai vaistai (žr. 4.4 skyrių).

⁷ Įskaitant mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Sveiki asmenys gerai toleravo vienkartinės geriamojo Tarceva dozes iki 1000 mg, o vėžiu sergantys – iki 1600 mg erlotinibo. Kartotines 200 mg dukart per parą vartojamas dozes sveiki asmenys jau po kelių dienų toleravo blogai. Šių tyrimų duomenimis, vartojant didesnes už rekomenduojamas dozes gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, viduriavimas, bėrimas, galbūt padidėti kepenų aminotransferazių aktyvumas.

Gydymas

Įtarus perdozavimą reikia liautis vartoti Tarceva ir pradėti gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, proteinkinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EB02.

Veikimo mechanizmas

Erlotinibas yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus, arba žmogaus epidermio augimo faktoriaus 1 tipo receptoriaus (EGFR kitas pavadinimas yra HER1) tirozinkinazės inhibitorius. Erlotinibas stipriai slopina EGFR fosforilinimą ląstelėse. EGFR ekspresija pasireiškia ant normalių ir vėžinių ląstelių paviršiaus. Tiriant neklinikiniais modeliais, EGFR fosfotirozino slopinimas sukelia ląstelių sąstingį ir (arba) žūtį.

EGFR mutacijos gali sukelti sudėtinį apoptozę slopinančių ir proliferaciją skatinančių signalų perdavimo mechanizmų aktyvinimą. Stiprus erlotinibo poveikis blokuojant signalų perdavimo, kuriame dalyvauja EGFR, mechanizmus auglių, kuriuose nustatoma šio EGFR mutacijų, ląstelėse paaiškinamas stipriu erlotinibo prisijungimu prie EGFR mutavusio kinazės domeno ATF jungimosi sričių. Dėl nuoseklaus signalų perdavimo blokavimo ląstelių proliferacija sustoja, o per vidinį apoptozę skatinantį mechanizmą sukeliama ląstelės žūtis. Pelių modeliuose, kuriuose buvo padidinta šių EGFR aktyvinančių mutacijų ekspresija, buvo pastebėtas auglio sumažėjimas.

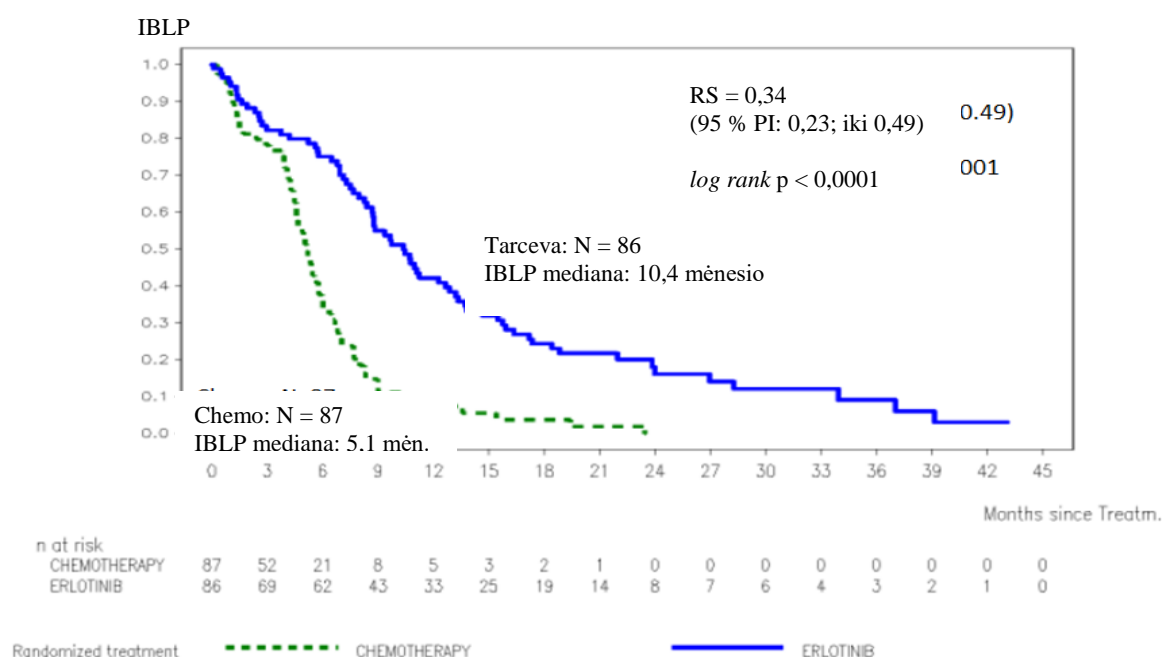
Klinikinis veiksmingumas

- Pirmos eilės gydymas nesmulkiąsteliniais plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems pacientams, kuriems nustatytos EGFR aktyvinančios mutacijos (Tarceva monoterapija)

Tarceva veiksmingumas skiriant pirmos eilės gydymui NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatytos EGFR aktyvinančios mutacijos, buvo įrodytas III fazės, atsitiktinių imčių, atviro klinikinio tyrimo (ML 20650, EURTAC) metu. Į šį tyrimą buvo įtraukiami metastazavusiu arba vietiškai išplitusiu (IIIB ir IV stadijos) NSLPV sergantys baltaodžiai pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija arba joks sisteminis išplitusio vėžio gydymas ir kuriems buvo nustatytos EGFR tirozinkinazės srities mutacijos (19 egzono delecija arba 21 egzono mutacija). Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti santykiu 1:1 į dvi grupes ir jiems buvo skiriama 150 mg Tarceva paros dozė arba iki 4 ciklų chemoterapija dviem preparatais, iš kurių vienas buvo platinos darinys.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 3 lentelėje.

1 paveikslėlis. Klinikinio tyrimo ML20650 (EURTAC; duomenų rinkimo pabaiga – 2012 balandis) metu tyrėjo įvertinto IBLP Kaplan-Meier kreivė



3 lentelė. Tarceva veiksmingumo rezultatai, lyginant su chemoterapija, klinikinio tyrimo ML20650 (EURTAC) metu

		Tarceva	Chemo- terapija	Rizikos santykis (95 % PI)	p-reiškė
Iš anksto suplanuota tarpinė analizė (BI termino 35 %) (n=153) Duomenų rinkimo pabaiga: 2010 m. rugpjūtis		n = 77	n = 76		
	Pagrindinė vertinamoji baigtis: išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP, mediana mėnesiais)*	9,4	5,2	0,42 (0,27 – 0,64)	p < 0,0001
	Įvertinta tyrėjo**	10,4	5,4	0,47 (0,27 – 0,78)	p = 0,003
	Nepriklausoma peržiūra**				
	Geriausias bendrojo atsako dažnis (VA/DA)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
Bendras išgyvenamumas (BI) (mėnesiais)	22,9	18,8	0,80 (0,47 – 1,37)	p = 0,4170	
Žvalgomoji analizė (BI termino 40 %) (n = 173) Duomenų rinkimo pabaiga: 2011 m. sausis		n = 86	n = 87		
	PFS (mediana mėnesiais), Įvertinta tyrėjo	9,7	5,2	0,37 (0,27 – 0,54)	p < 0,0001
	Geriausias bendrojo atsako dažnis (VA/DA)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
	BI (mėnesiais)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Atnaujinta analizė (BI termino 62%) (n = 173) Duomenų rinkimo pabaiga: 2012 m. balandis		n = 86	n = 87		
	IBLP (mediana mėnesiais)	10,4	5,1	0,34 (0,23 – 0,49)	p < 0,0001
	BI*** (mėnesiais)	22,9	20,8	0,93 (0,64 – 1,36)	p = 0,7149

VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas;

* buvo stebėtas ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimas 58 %

** bendras konkordantiškumo dažnis tarp tyrėjo ir NPK įvertinimų buvo 70 %

*** didelis persikryžiuavimas buvo stebėtas 82 % chemoterapijos porgrupio pacientų, kuriems po to buvo taikytas gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriumi, o 2 iš šių pacientų buvo po to gydyti Tarceva.

Palaikomas NSLPV sergančių pacientų gydymas po pirmos eilės chemoterapijos (Tarceva monoterapija)

Palaikomojo gydymo Tarceva, skiriamo NSLPV gydyti po pirmos eilės chemoterapijos, saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atliktu, placebo kontroliuotu klinikiniu tyrimu (BO18192, SATURN). Šiame tyrimo dalyvavo 889 pacientai, sirgę vietiškai pažengusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuris po keturių chemoterapijos platinos preparatų pagrindu dubletų ciklą neprogresavo. Atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti pacientai buvo gydyti iki ligos progresavimo arba geriamąja Tarceva 150 mg doze vieną kartą per parą, arba placebo doze vieną kartą per parą. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įtrauktas visų pacientų išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Prieš pradėdant tyrimą demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos tarp dviejų gydymo grupių buvo labai gerai subalansuotos. Pacientai, kurių ECOG PS buvo daugiau kaip 1 ar kurie sirgo reikšmingomis kepenų ar inkstų ligomis, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami.

Šio tyrimo metu bendrojoje populiacijoje buvo nustatyta nauda pagrindinei vertinamajai baigčiai IBLP (RS = 0,71; $p < 0,0001$) ir antrinei vertinamai baigčiai BI (RS = 0,81; $p = 0,0088$). Vis dėlto, atlikus iš anksto suplanuotą žvalgomąją analizę, didžiausia nauda buvo stebėta pacientams, turintiems EGFR aktyvinančių mutacijų ($n = 49$), įrodant reikšmingą naudą IBLP (RS = 0,10; 95 % PI: 0,04 - 0,25; $p < 0,0001$) ir bendrajam išgyvenamumui (RS = 0,83; (95 % PI: 0,34 - 2,02). EGFR mutacijų turinčių pacientų pogrupio 67 % placebo gavusių pacientų buvo taikytas antros ar tolesnės eilės gydymas EGFR TKIs.

Klinikinis tyrimas BO25460 (IUNO) buvo atliktas su 643 progresavusiu NSLPV sergusiais pacientais, kurių navikas neturėjo EGFR aktyvuojančiosios mutacijos (19-ojo egzono delecijos arba 21-ojo egzono mutacijos L858R) ir kuriems po keturių chemoterapijos platinos preparatais ciklą liga neprogresavo.

Šio klinikinio tyrimo tikslas buvo bendrąjį išgyvenamumą taikant pirmaeilį palaikomąjį gydymą erlotinibu palyginti su gydymu erlotinibą skiriant ligos progresavimo metu. Šis tyrimas savo pagrindinės vertinamosios baigties nepasiekė. Pacientų, kurių navikas neturėjo EGFR aktyvuojančiosios mutacijos, BI taikant pirmaeilį palaikomąjį gydymą Tarceva nebuvo pranašesnis už antraeilį gydymą Tarceva (RS = 1,02; 95% PI: 0,85 - 1,22; $p = 0,82$). Antrinės vertinamosios baigties IBLP skirtumo tarp Tarceva ir placebo taikant palaikomąjį gydymą nenustatyta (RS = 0,94; 95 % PI: 0,80 iki 1,11; $p = 0,48$).

Remiantis klinikinio tyrimo BO25460 (IUNO) duomenimis, EGFR aktyvuojančiųjų mutacijų neturintiems pacientams pirmaeilio palaikomojo gydymo Tarceva skirti nerekomenduojama.

NSLPV sergančių pacientų gydymas, kai mažiausiai viena ankstesnė chemoterapijos schema buvo neveiksminga (Tarceva monoterapija)

Antros eilės ir trečios eilės gydymo Tarceva veiksmingumas ir saugumas įrodytas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotu placebo kontroliuojamu tyrimu (BR.21); tirtas 731 ligonis, sergantis vietoje išplitusiu arba metastaziniu NSLPV po nesėkmingo gydymo bent pagal vieną chemoterapijos schemą. Atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 suskirstyti ligoniai buvo gydomi arba geriamuoju Tarceva po 150 mg, arba placebo kartą per parą. Galutiniai vertinimo rodikliai buvo bendrasis išgyvenimas, išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP), atsako dažnis, atsako trukmė, laikas iki plaučių vėžio simptomų (kosulio, dusulio, skausmo) sustiprėjimo ir saugumas. Pagrindinis galutinio vertinimo rodiklis buvo išgyvenimas.

Abiejų grupių ligonių demografiniai rodikliai gerai sutapo. Maždaug du trečdaliai ligonių buvo vyriškosios lyties, maždaug vieno trečdaliao pradinė ECOG pajėgumo būklė (PB) buvo 2, o 9 % – 3. Tarceva grupės 93 % ligonių ir placebo grupės 92 % ligonių anksčiau buvo gydyti pagal schemas, į kurių sudėtį įėjo platina, o atitinkamai 36 % ir 37 % buvo gydyti taksanu.

Tarceva grupės ligonių koreguotasis mirties rizikos santykis (RS), palyginti su placebo grupe, buvo 0,73 (95 % PI 0,60–0,87) ($p = 0,001$). Dvylika mėnesių išgyvenusių ligonių Tarceva grupėje buvo

31,2 %, o placebo grupėje – 21,5 %. Tarceva grupės ligonių vidutinis bendrasis išgyvenimas buvo lygus 6,7 mėnesio (95 % PI 5,5–7,8 mėnesio), palyginti su 4,7 mėnesio (95 % PI 4,1–6,3 mėnesio) placebo grupės ligonių išgyvenimu.

Tirtas poveikis įvairių ligonių pogrupių bendrajam išgyvenimui. Tarceva poveikis buvo panašus bendrajam išgyvenimui tiek tų ligonių, kurių pradinė pajėgumo būklė (ECOG) buvo 2–3 (RS = 0,77, 95 % PI 0,6–1,0), tiek tų, kurių ji buvo 0–1 (RS = 0,73, 95 % PI 0,6–0,9), tiek vyrų (RS = 0,76, 95 % PI 0,6–0,9), tiek moterų (RS = 0,80, 95 % PI 0,6–1,1), tiek < 65 metų ligonių (RS = 0,75, 95 % PI 0,6–0,9), tiek vyresnių (RS = 0,79, 95 % PI 0,6–1,0), tiek ligonių, anksčiau gydytų pagal vieną schemą (RS = 0,76, 95 % PI 0,6–1,0), tiek gydytų pagal daugiau schemų (RS = 0,75, 95 % PI 0,6–1,0), tiek baltaodžių (RS = 0,79, 95 % PI 0,6–1,0), tiek azijiečių (RS = 0,61, 95 % PI 0,4–1,0), tiek sergančiųjų adenokarcinoma (RS = 0,71, 95 % PI 0,6–0,9), tiek plokščialąsteline karcinoma (RS = 0,67, 95 % PI 0,5–0,9), tačiau nevienodai padidėjo ligonių, sergančių kitos histologinės formos vėžiu (RS = 1,04, 95 % PI 0,7–1,5), ligonių, kurių liga diagnozės nustatymo metu buvo IV stadijos (RS = 0,92, 95 % PI 0,7–1,2) arba < IV stadijos (RS = 0,65, 95 % PI 0,5–0,8). Ligonius, kurie niekada nerūkė, erlotinibas veikė daug geriau (išgyvenimo RS = 0,42, 95 % PI 0,28–0,64), palyginti su rūkančiais ar anksčiau rūkusių ligoniais (RS = 0,87, 95 % PI 0,71–1,05).

EGFR ekspresijos būklė buvo žinoma 45 % ligonių; kai navikuose EGFR ekspresija pasireiškė, mirties rizikos santykis buvo 0,68 (95 % PI 0,49–0,94), o kai nepasireiškė, – 0,93 (95 % PI 0,63–1,36) (tirta IHC metodu EGFR pharmDx rinkiniu; buvo laikoma, kad EGFR ekspresija nepasireiškė, kai dažėsi mažiau negu 10 % naviko ląstelių). Kitiems 55 % ligonių, kurių EGFR ekspresijos būklė liko nežinoma, rizikos santykis buvo 0,77 (95 % PI 0,61–0,98).

Tarceva grupės ligonių vidutinis IBLP buvo 9,7 savaitės (95 % PI 8,4–12,4 savaitės), o placebo grupės ligonių – 8 savaitės (95 % PI 7,9–8,1 savaitės).

Objektyvus atsako dažnis pagal RECIST Tarceva grupėje buvo 8,9 % (95 % PI 6,4–12,0).

Pirmųjų 330 ligonių gydymo rezultatai vertinti tyrimo centre (atsako dažnis – 6,2 %), o 401 ligonio – pačių tyrėjų (atsako dažnis – 11,2 %).

Vidutinė atsako trukmė buvo 34,3 savaitės, ji svyravo nuo 9,7 iki 57,6 savaitės. Dalis ligonių, kuriems įvyko visiška remisija, dalinė remisija arba liga liko stabilī, Tarceva grupėje buvo 44 %, o placebo grupėje, – 27,5 % (p = 0,004).

Teigiamas Tarceva poveikis pastebėtas ir išgyvenimui tų ligonių, kurių naviko objektyvaus atsako nebuvo (pagal RECIST). Tiek tų pacientų, kurių geriausias atsakas buvo ligos stabilumas, tiek tų, kurių liga progresavo, mirties rizikos santykis buvo 0,82 (95 % PI 0,68–0,99).

Tarceva reikšmingai ilgino laiką iki kosulio, dusulio ir skausmo sustiprėjimo, palyginti su placebo.

Dvigubai aklo, atsitiktinių imčių, III fazės klinikinio tyrimo (MO22162, CURRENTS) metu palyginus dviejų Tarceva dozių (300 mg ir 150 mg) poveikį rūkantiems (vidutiniškai po 38 pakuotes per metus) pacientams, sirgusiems lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu NSLPV, skiriant kaip antrosios eilės gydymą po nesėkmingos chemoterapijos, nebuvo įrodytas 300 mg Tarceva dozės pranašumas, lyginant su rekomenduojama doze, pailginant IBLP (atitinkamai, 7,00 ir 6,86 savaitės).

Antrinės vertinamosios baigtys visiškai atitiko pagrindinę vertinamąją baigtį, o BI skirtumų tarp pacientų, gydytų 300 mg ar 150 mg erlotinibo doze per parą, nenustatyta (RS 1,03; 95 % PI 0,80 – 1,32). 300 mg ir 150 mg dozių vartojimo saugumo duomenys buvo panašūs, tačiau didesnėmis dozėmis erlotinibą vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė išbėrimas, intersticinė plaučių liga ir viduriavimas. Remiantis klinikinio tyrimo CURRENTS duomenimis, 300 mg dozės bet kokios naudos rūkantiems asmenims, lyginant su rekomenduojama 150 mg doze, įrodymų negauta.

Į šį klinikinį tyrimą pacientai buvo atrenkami neatsižvelgiant į EGFR mutacijas (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Kasos vėžys (atliekant tyrimą PA.3 Tarceva vartotas kartu su gemcitabinu)

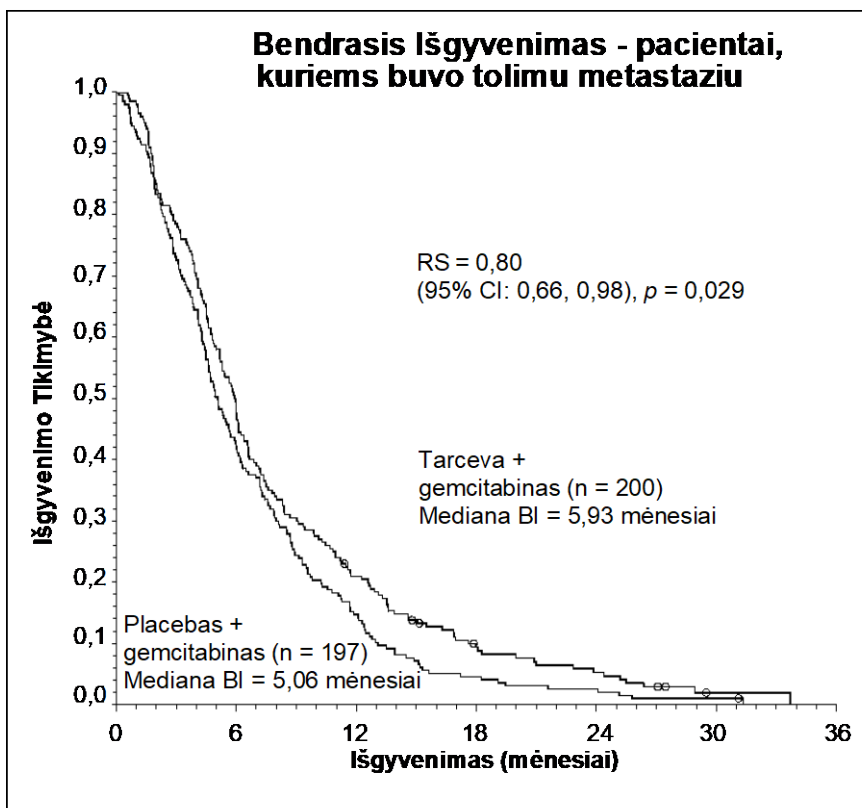
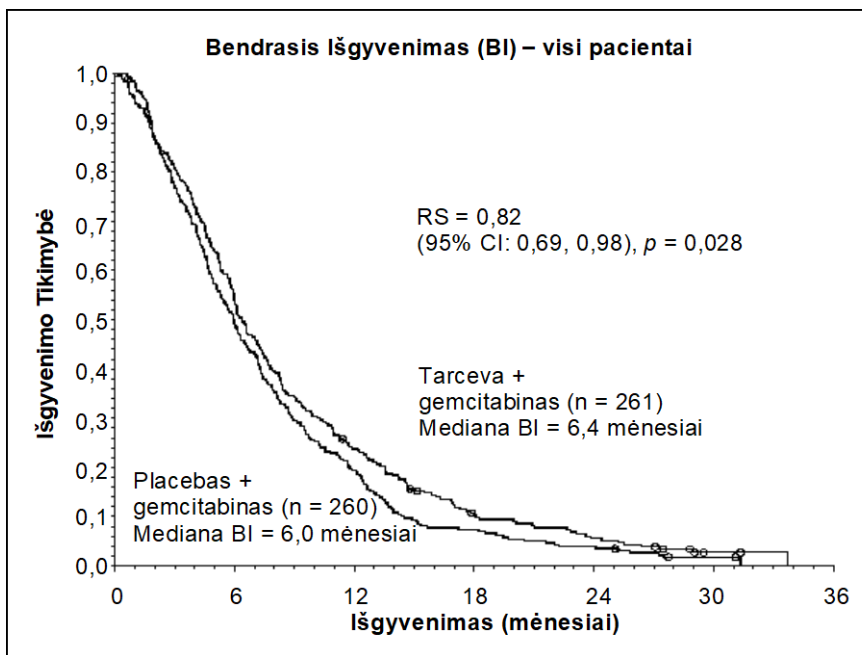
Tarceva, vartojamo kartu su gemcitabinu, kaip pagrindinio gydymo veiksmingumas ir saugumas vertintas pagal ligonių, sergančių vietoje progresavusiu, neįmanomu pašalinti arba metastaziniu kasos vėžiu, randomizuoto, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatus. Atsitiktinės atrankos būdu pacientai buvo suskirstyti į gydymo Tarceva arba placebo grupes; preparatai vartoti kartą per parą nepertraukiamai kartu su gemcitabinu į veną (po 1000 mg/m² pirmojo 8 savaičių ciklo 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją, 22-ąją, 29-ąją, 36-ąją ir 43-ąją dienomis, antrojo ir vėlesnių 4 savaičių ciklų 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis; patvirtintą dozę ir kasos vėžio gydymo schemą žr. gemcitabino PCS). Tarceva arba placebo buvo geriami kartą per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pagrindinis baigties vertinimo matas buvo bendrasis išgyvenimas.

Abiejų gydymo grupių (po 100 mg Tarceva su gemcitabinu arba placebo su gemcitabinu) ligonių pradiniai demografiniai ir ligos ypatybių duomenys buvo panašūs, išskyrus tai, kad erlotinibo/gemcitabino grupėje buvo šiek tiek daugiau moterų, palyginti su placebo/gemcitabino grupe:

Pradiniai duomenys	Tarceva	Placebas
Moterys	51 %	44 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 0	31 %	32 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 1	51 %	51 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 2	17 %	17 %
Metastazinė liga	77 %	76 %

Buvo vertinamas ketinimo gydyti populiacijos išgyvenimas pagal tolesnio išgyvenimo stebėjimo duomenis. Rezultatai pateikiami toliau lentelėje (metastazinės ir vietoje progresavusios ligos grupių duomenys pateikiami pagal žvalgomąją pograpių analizę).

Baigtis	Tarceva (mėn.)	Placebas (mėn.)	Δ (mėn.)	Δ PI	RS	RS PI	P reikšmė
Visi tiriamieji							
Bendrojo išgyvenimo mediana	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
Metastazinė liga							
Bendrojo išgyvenimo mediana	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
Vietoje išplitusi liga							
Bendrojo išgyvenimo mediana	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			



Po to atliktos analizės duomenimis, ligoniams, kurių klinikinė būklė tyrimo pradžioje buvo palanki (mažesnis skausmas, gera gyvenimo kokybė ir gera PB), gydymas Tarceva gali būti naudingesnis. Šį naudingumą daugiausia lemia mažas skausmo intensyvumo balas.

Po to atliktos analizės duomenimis, Tarceva gydomų ligonių, kuriems atsirado bėrimas, bendrasis išgyvenimas (BI) buvo ilgesnis, palyginti su tais, kuriems bėrimo neatsirado (BI mediana atitinkamai 7,2 ir 5 mėnesiai, RS – 0,61).

90 % Tarceva gydomų ligonių per pirmąsias 44 dienas atsirado bėrimas. Laiko iki išbėrimo mediana buvo 10 dienų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Tarceva tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis sergantiesiems nesmulkialąsteline plaučių vėžiu ir kasos vėžiu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus erlotinibo didžiausioji koncentracija plazmoje susidaro praėjus maždaug 4 valandoms. Sveikų savanorių tyrimo duomenimis, vaisto absoliutus biologinis prieinamumas yra 59 %. Maistas gali padidinti ekspoziciją išgertam vaistui.

Pasiskirstymas

Erlotinibo vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris yra 232 l; vaistas prasiskverbia į naviko audinius. Ištyrus 4 ligonius (3 sergančius nesmulkialąsteline plaučių vėžiu ir 1 – gerklų vėžiu), kurie gėrė po 150 mg Tarceva per parą, devintą gydymo dieną chirurginiu būdu pašalintų navikų bandiniuose vidutinė erlotinibo koncentracija buvo 1185 ng/g naviko audinio. Tai atitinka vidutiniškai 63 % (nuo 5 % iki 161 %) didžiausios vaisto koncentracijos plazmoje pastoviosios koncentracijos laikotarpiu. Vidutinė pagrindinių veikliųjų metabolitų koncentracija buvo 160 ng/g naviko audinio; tai atitinka vidutiniškai 113 % (nuo 88 % iki 130 %) didžiausios vaisto koncentracijos plazmoje pastoviosios koncentracijos laikotarpiu. Jungimasis su plazmos baltymais – maždaug 95 %; erlotinibas jungiasi su serumo albuminu ir alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu (ARG).

Biotransformacija

Žmogaus kepenyse erlotinibą metabolizuoja kepenų citochromai, daugiausia CYP3A4, mažiau CYP1A2. Erlotinibo metabolinis klirensas gali priklausyti ir nuo jo metabolizmo ne kepenyse: nuo CYP3A4 – žarnyne, nuo CYP1A1 – plaučiuose ir nuo 1B1 – navikiniame audinyje.

Ištirti trys pagrindiniai metabolizmo būdai: 1) vienos ar kitos arba abiejų šoninių grandinių O-demetilinimas, paskui oksidinimas į karboksirūgštis; 2) acetileninės dalies oksidinimas, paskui hidrolizė į arilkarboksirūgštį; 3) fenilacetileno grandinės aromatinis hidroksilinimas. Neklinikinių *in vitro* ir navikų modelių *in vivo* tyrimų duomenimis, pirminių erlotinibo metabolitų OSI-420 ir OSI-413, susidarančių po vienos ar kitos šoninės grandinės O-demetilavimo, veiklumas panašus į erlotinibo. Jų koncentracija plazmoje yra < 10 % erlotinibo koncentracijos, o farmakokinetika panaši į erlotinibo.

Eliminacija

Daugiausia erlotinibo metabolitų pavidalu pasišalina su išmatomis (>90 %); per inkstus išsiskiria tik nedidelė dalis (maždaug 9 %) išgertos dozės. Nepakitusios medžiagos pasišalina mažiau negu 2 % išgertos dozės. Populiacinė farmakokinetikos analizė, atlikta ištyrus 591 ligonį, vartojusius tik Tarceva, parodė, kad vidutinis vaisto klirensas yra 4,47 l/val., o vidutinis pusinės eliminacijos periodas – 36,2 valandos. Taigi pastovioji koncentracija plazmoje turėtų susidaryti maždaug po 7–8 dienų.

Farmakokinetika įvairių ligonių grupių organizme

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, nepastebėta kliniškai svarbaus apskaičiuotojo klirenso ir ligonių amžiaus, kūno svorio, lyties ir etninės priklausomybės ryšio. Veiksniai, su kuriais erlotinibo farmakokinetika koreliuoja, yra bendrojo bilirubino, ARG koncentracija serume ir rūkymas. Padidėjusi bendrojo bilirubino ir ARG koncentracija serume susijusi su mažesniu erlotinibo klirensu. Neaišku, ar šie skirtumai kliniškai svarbūs. Rūkymas susijęs su greitesniu klirensu. Tai patvirtinta tiriant farmakokinetiką nerūkančių ir cigaretės rūkančių sveikų savanorių, išgėrusių vienkartinę 150 mg erlotinibo dozę, organizme. Nerūkančių asmenų serume C_{max} geometrinis vidurkis buvo 1056 ng/ml, rūkančių – 689 ng/ml, o vidutinis koncentracijos rūkančių ir nerūkančių asmenų serume santykis buvo 65,2 % (95 % PI: 44,3–95,9 %, $p = 0,031$). Nerūkančių asmenų organizme AUC_{0-inf} geometrinis vidurkis buvo 18726 ng·h/ml, rūkančių – 6718 ng·h/ml, o vidutinis santykis – 35,9 % (95 % PI: 23,7–54,3, $p = 0,0001$). Nerūkančių asmenų organizme C_{24h} geometrinis vidurkis buvo 288 ng/ml, rūkančių – 34,8 ng/ml, o vidutinis santykis – 12,1 % (95 % PI: 4,82–30,2, $p = 0,0001$).

Atliekant pagrindinį III fazės NSLPV gydymo tyrimą, erlotinibo nusistovėjus apykaitai mažiausioji koncentracija rūkančių asmenų plazmoje buvo 0,65 µg/ml (n=16); tai apytikriai perpus mažiau negu anksčiau rūkusių arba niekada nerūkusių pacientų plazmoje (1,28 µg/ml, n=108). Šis poveikis buvo susijęs su 24 % padidėjusiu menamuoju erlotinibo plazmos klirensu. Atliekant I fazės dozės didinimo NSLPV sergantiems rūkantiems pacientams tyrimą, farmakokinetine analize nusistovėjus koncentracijai nustatytas proporcingas dozei ekspozicijos erlotinibui padidėjimas, kai Tarceva dozė buvo padidinta nuo 150 mg iki didžiausios toleruojamos 300 mg dozės. Vartojant 300 mg dozę, nusistovėjus apykaitai mažiausioji koncentracija rūkančių ligonių plazmoje šiame tyrime buvo 1,22 mkg/ml (n = 17) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Atsižvelgiant į farmakokinetikos tyrimų duomenis, Tarceva gydomiems ligoniams patartina mesti rūkyti, nes rūkant vaisto koncentracija plazmoje gali būti mažesnė.

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis opioidai maždaug 11 % didina ekspoziciją.

Atlikta antra populiacinės farmakokinetikos analizė; imti 204 vėžiu sergančių ligonių, gydytų erlotinibu kartu su gemcitabinu, erlotinibo tyrimo duomenys. Ši analizė parodė, kad kovariantai, veikiantys erlotinibo klirensą atliekant kasos tyrimą, buvo labai panašūs į tuos, kurie pastebėti atliekant ankstesnę vienintelio vaisto farmakokinetikos analizę. Jokio naujo kovariantiško poveikio nenustatyta. Gemcitabino vartojimas kartu su erlotinibu pastarojo plazmos klirensu neveikė.

Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikų organizme specialiai netirta.

Senyvi pacientai

Farmakokinetika senyvų asmenų organizme specialiai netirta.

Kepenų sutrikimas

Erlotinibas daugiausia pašalinama per kepenis. Standžiaisiais navikais sergančių ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh 7–9 laipsnio), erlotinibo AUC_{0-t} ir C_{max} geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 27 000 ng·val./ml ir 805 ng/ml, palyginti su 29 300 ng·val./ml ir 1090 ng/ml tų ligonių, kurių kepenų funkcija buvo pakankama, įskaitant ligonius, sergančius pirminių kepenų vėžiu ar kepenų metastazėmis. Nors ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, C_{max} statistiškai reikšmingai mažesnė, šis skirtumas nelaikomas kliniškai svarbiu. Duomenų apie sunkaus kepenų veiklos sutrikimo įtaką erlotinibo farmakokinetikai nėra. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija serume yra susijusi su lėtesniu erlotinibo klirensu.

Inkstų sutrikimas

Nedaug erlotinibo ir jo metabolitų išsiskiria per inkstus, nes mažiau kaip 9 % jo vienkartinės dozės pašalinama su šlapimu. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, kliniškai svarbaus erlotinibo klirensu ir kreatinino klirensu ryšio nepastebėta, tačiau ligonių, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min, tyrimo duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pastebėtas vaisto lėtinio dozavimo poveikis bent vienos rūšies gyvūnų akių ragenai (atrofija, išopėjimas), odai (folikulų degeneracija ir uždegimas, paraudimas, alopecija), kiaušidėms (atrofija), kepenims (kepenų nekrozė), inkstams (inkstų spenelių nekrozė ir kanalėlių išsiplėtimas) ir virškinimo traktui (sulėtėjęs maisto pašalinimas iš skrandžio ir viduriavimas). Mažėjo eritrocitų rodmenys, daugėjo leukocitų, ypač neutrofilų. Su gydymu buvo susijęs ALT, AST ir bilirubino koncentracijos padidėjimas. Šie pokyčiai pastebėti nuo ekspozicijų, gerokai mažesnių už kliniškines.

Atsižvelgiant į erlotinibo veikimo būdą, šis vaistas gali veikti teratogeniškai. Toksinio poveikio žiurkių ir triušų dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis erlotinibo dozės, artimos didžiausioms toleruojamoms dozėms, ir (arba) motininiam gyvūnams toksinės dozės veikė reprodukciją (pasireiškė

embriotoksinis poveikis žiurkėms, triušių gemalų rezorbcija ir toksinis poveikis vaisiams) bei raidą (lėtėjo žiurkiukų augimas, mažėjo išgyvenimas), tačiau teratogeninio poveikio ir poveikio vaisingumui nepastebėta. Aprašytasis poveikis pasireiškė nuo ekspozicijų, artimų klinikinėms.

Erlotinibo genotoksinio poveikio tyrimo duomenys neigiami. Erlotinibo kancerogeninio poveikio žiurkėms ir pelėms dvejų metų tyrimų duomenys buvo neigiami iki ekspozicijų, viršijančių terapinę ekspoziciją žmogaus organizme (atitinkamai iki 2 ir 10 kartų aukštesnių, remiantis C_{max} ir/arba AUC).

Žiurkes apšvitinus UV spinduliais, pastebėta silpna fototoksinė odos reakcija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas (E470 b)

Tablečių dangalas

Hidroksiopropilceliuliozė (E463)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Hipromeliozė (E464)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio folija sandarintos PVC lizdinės plokštelės po 30 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/311/001

EU/1/05/311/002

EU/1/05/311/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. rugsėjo 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. liepos 2 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas (R) atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
erlotinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje plėvele dengtoje tableteje yra 25 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra laktozės monohidratas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/311/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tarceva 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
erlotinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
erlotinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje plėvele dengtoje tableteje yra 100 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra laktozės monohidratas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/311/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tarceva 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
erlotinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
erlotinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje plėvele dengtoje tableteje yra 150 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra laktozės monohidratas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/311/003

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tarceva 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
erlotinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
erlotinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tarceva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tarceva
3. Kaip vartoti Tarceva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tarceva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tarceva ir kam jis vartojamas

Tarceva sudėtyje yra veikliosios medžiagos erlotinibo. Tarceva yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti. Tarceva neleidžia pasireikšti baltymo, vadinamo epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor* – EGFR), veiklai. Kaip žinoma, šis baltymas padeda augti ir plisti vėžio ląstelėms.

Tarceva skiriamas suaugusiesiems. Šis vaistas gali būti paskirtas Jums, jeigu Jūs sergate išplitusiu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu. Jis gali būti paskirtas kaip pradinis gydymas arba po pradinės chemoterapijos, jeigu Jūsų liga išlieka iš esmės nepakitusi, o Jūsų vėžio ląstelės turi specifinių EGFR mutacijų. Taip pat vaistas gali būti paskirtas, jeigu ankstesnė chemoterapija Jūsų ligos nesustabdė.

Šis vaistas taip pat gali būti Jums paskirtas kartu su kitu, vadinamu gemcitabinu, jeigu Jūs sergate metastazavusiu kasos vėžiu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tarceva

Tarceva vartoti negalima:

- jeigu yra alergija erlotinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- jeigu vartojate kitus vaistus (pvz., vaistus nuo grybelių sukeltų ligų, panašių į ketokonazolą, proteazių inhibitorius, eritromiciną, klaritromiciną, fenitoiną, karbamazepiną, barbitūratą, rifampiciną, ciprofloksaciną, omeprazolį, ranitidiną, jonažolės preparatą arba proteosomų inhibitorių), kurie gali padidinti arba sumažinti erlotinibo kiekį kraujyje arba daryti įtaką jo veikimui, pasitarkite su gydytoju. Kartais šie vaistai gali sumažinti Tarceva veiksmingumą arba sustiprinti šalutinį poveikį ir gydytojui gali tekti keisti gydymą. Kol vartojate Tarceva, gydytojas galbūt vengs Jus gydyti šiais vaistais;

- jeigu vartojate antikoagulantų (vaistų, padedančių apsaugoti nuo trombozės ar kraujo krešulių susidarymo, pvz., varfarino), Tarceva gali didinti polinkį kraujuoti. Pasitarkite su gydytoju, kadangi jam teks reguliariai tirti kai kuriuos Jūsų kraujo rodiklius;
- jeigu vartojate statinų (cholesterolio kiekį Jūsų kraujyje mažinančių vaistų), Tarceva gali didinti su statinų vartojimu susijusio raumenų pažeidimo pavojų, kuris retais atvejais gali sukelti sunkų raumenų irimą (rabdomiolizę) ir dėl to pasireiškiantį inkstų pažeidimą; todėl pasitarkite su gydytoju;
- jeigu nešiojate kontaktinius lęšius ir (arba) jeigu anksčiau Jums buvo akių sutrikimų, pavyzdžiui, ryški akių sausmė, priekinės akies obuolio dalies (ragenos) uždegimas ar priekinę akies obuolio dalį apimantis išopėjimas; tokiais atvejais pasakykite gydytojui.

Paskaitykite taip pat toliau „Kiti vaistai ir Tarceva“.

Pasakykite gydytojui:

- jeigu staiga pasidarė sunku kvėpuoti, kartu atsirado kosulys arba pakilo temperatūra, nes gydytojui galbūt reikės skirti Jums kitų vaistų, o gydymą Tarceva nutraukti;
- jeigu viduriuojate, nes gydytojui gali tekti Jus gydyti vaistais nuo viduriavimo (pavyzdžiui, loperamidu);
- nedelsdami, jeigu viduriavimas stiprus ar nesiliauja, jeigu Jus pykina, praradote apetitą arba vemiate, nes gydytojui gali tekti nutraukti gydymą Tarceva ir gydyti Jus ligoninėje;
- jeigu atsirado stiprus pilvo skausmas, sunkus pūslinis odos bėrimas arba jos lupimasis. Jūsų gydytojui gali tekti laikinai arba visai gydymą Tarceva nutraukti;
- jeigu Jums atsirado ūminiai ar pablogėjo esami akies paraudimas ir skausmas, padidėjęs ašarojimas, neryškus matymas ir (arba) padidėjęs jautrumas šviesai; šiais atvejais nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai, kadangi Jums gali reikėti skubaus gydymo (žr. toliau skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu kartu vartojate statinų ir pasireiškia nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas, silpnumas ar mėšlungis. Jūsų gydytojui gali tekti laikinai arba visai gydymą Tarceva nutraukti.

Paskaitykite taip pat 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Kepenų ar inkstų ligos

Nežinoma, ar Tarceva veikia kitaip, kai kepenų arba inkstų funkcija nenormali. Jeigu kepenų arba inkstų liga sunki, gydyti šiuo vaistu nerekomenduojama.

Gliukuronidinimo sutrikimas, pavyzdžiui, Žilbero liga

Gydytojas Jus gydys atsargiai, jeigu Jūsų organizme sutrikęs gliukuronidinimas, pavyzdžiui, sergate Žilbero liga.

Rūkymas

Jeigu vartojate Tarceva, patartina mesti rūkyti, nes rūkymas gali sumažinti vaisto koncentraciją kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

Asmenų iki 18 metų gydymas Tarceva netirtas. Vaikų ir paauglių gydyti šiuo vaistu nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Tarceva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tarceva vartojimas su maistu ir gėrimais

Nevartokite Tarceva valgydami. Taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Tarceva“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Kol vartojate Tarceva, venkite nėštumo. Jeigu galite pastoti, imkitės veiksmingų kontracepcijos priemonių visą gydymo laiką ir ne mažiau kaip 2 savaites po paskutinės šio vaisto tabletės.

Jeigu pastosite vartodama Tarceva, nedelsdama pasakykite gydytojui, kuris spręs, ar nutraukti gydymą.

Jeigu vartojate Tarceva, nežindykite kūdikio gydymo metu ir dar bent 2 savaites po paskutiniosios tabletės išgėrimo.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Galimas Tarceva poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas, tačiau labai neįtikėtina, kad gydymas trikdytų šį gebėjimą.

Tarceva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Tarceva sudėtyje yra cukraus, vadinamo laktozės monohidratu

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Tarceva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tabletes reikia gerti bent valandą prieš valgį arba dvi valandas po valgio.

Jeigu sergate nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu, įprasta dozė yra viena Tarceva 150 mg tabletė per parą.

Jeigu sergate metastazavusiu kasos vėžiu, įprasta dozė yra viena Tarceva 100 mg tabletė per parą. Tarceva vartojamas kartu su gemcitabinu.

Gydytojas gali keisti dozę po 50 mg. Skirtingam dozavimui gaminamos 25 mg, 100 mg ir 150 mg tabletės.

Ką daryti pavartojus per didelę Tarceva dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gali padidėti šalutinis poveikis, todėl gydytojas gali nutraukti gydymą.

Pamiršus pavartoti Tarceva

Jeigu praleidote vieną ar daugiau Tarceva dozių, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Tarceva

Svarbu vartoti Tarceva kiekvieną dieną tiek laiko, kiek gydytojas nurodė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasireiškus bet kuriam toliau paminėtam šalutiniam poveikiui, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Kartais gydytojui gali tekti sumažinti Tarceva dozę arba laikinai nutraukti gydymą.

- viduriavimas ir vėmimas (labai dažni: gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 pacientų). Nuo nepalijaujamo ir stipraus viduriavimo gali sumažėti kalio kiekis kraujyje ir sutrikti inkstų veikla, ypač jeigu tuo pat metu gydoma kitais chemoterapiniais vaistais. Jeigu stipriau ar nepalijaujamai viduriuojate, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, nes gydytojui gali tekti Jus gydyti ligoninėje.
- akių dirginimas dėl konjunktyvito ar keratokonjunktyvito (labai dažni: gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 pacientų) ir ragenos uždegimo (dažnas: gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 pacientų).
- reta plaučių dirginimo forma, vadinama intersticine plaučių liga (iš Europos kilusiems pacientams pasireiškia nedažnai, o iš Japonijos kilusiems pacientams pasireiškia dažnai: Europoje gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 pacientų, o Japonijoje - mažiau negu 1 iš 10 pacientų). Ši liga taip pat gali būti susijusi su natūraliu pagrindinės ligos progresavimu ir kartais gali lemti mirtį. Jeigu staiga pasunkėja kvėpavimas, susijęs su kosuliu arba karščiavimu, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, nes tai gali būti šios ligos simptomai. Galbūt gydytojas nuspręs visiškai nutraukti gydymą Tarceva.
- buvo nustatytas virškinimo trakto prakiurimas (nedažnas: gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 pacientų). Pasakykite savo gydytojui, jeigu atsirado stiprus pilvo skausmas. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau turėjote pepsinių opų arba sirgote divertikulo liga, nes tai gali didinti šią riziką.
- retais atvejais sutriko kepenų veikla (reta: gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 1000 pacientų). Jeigu Jūsų kraujo tyrimas rodo sunkų kepenų veiklos sutrikimą, gydytojas gali nutraukti gydymą.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 pacientų):

- bėrimas, kuris gali atsirasti arba pablogėti saulės apšviestose odos srityse. Jeigu būnate saulėje, patartina dėvėti drabužius ir (arba) naudoti nuo saulės poveikio saugančias (pvz., mineralų turinčias) priemones
- infekcija
- apetito praradimas, svorio mažėjimas
- depresija
- galvos skausmas, pakitęs odos jautrumas arba galūnių tirpimas
- pasunkėjęs kvėpavimas, kosulys
- šleikštulys
- burnos dirginimas
- skrandžio skausmas, blogas virškinimas ir pilvo pūtimas
- nenormalūs kepenų funkciją rodantys kraujo tyrimo rezultatai
- niežulys, odos sausumas ir plaukų slinkimas
- nuovargis, karščiavimas ir sustingimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 pacientų):

- kraujavimas iš nosies
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno
- uždegimo reakcija aplink nagus
- plaukų folikulų uždegimas
- spuogai (aknė)
- suskilusi oda (odos įtrūkimai)
- inkstų veiklos susilpnėjimas (kai skiriama ne pagal patvirtintas indikacijas kartu su chemoterapija)

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 pacientų):

- blakstienų pokyčiai
- padidėjęs vyriško tipo kūno ir veido plaukuotumas
- antakių pokyčiai
- nagų trapumas ir netvirtumas

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 1000 pacientų):

- paraudę ir skausmingi delnai arba padai (delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas)

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 000 pacientų):

- ragenos opėjimas arba prakiurimas
- sunkus odos bėrimas pūslėmis arba odos lupimasis (verčiantis galvoti apie Stivenso-Džonsono sindromą)
- Spalvotosios akies dalies uždegimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tarceva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tarceva sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra erlotinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje pagal stiprumą yra 25 mg, 100 mg arba 150 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos** yra:
Tablečių šerdis: laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo A natrio druska, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas (taip pat žr. 2 skyrių apie laktozės monohidratą ir natrij).
Tablečių dangalo: hipromeliozė, hidroksipropilceliuliozė, titano dioksidas, makrogolis.

Tarceva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tarceva 25 mg yra baltos arba gelsvos apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižyta „T 25“; supakuotos po 30.

Tarceva 100 mg yra baltos arba gelsvos apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižyta „T 100“; supakuotos po 30.

Tarceva 150 mg yra baltos arba gelsvos apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižyta „T 150“; supakuotos po 30.

Registruotojas

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

Gamintojas

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.